ÉCOLE SUPÉRIEURE DE PHARMACIE DE PARIS

FAITS

POUR SERVIR A L'ÉTUDE

DES HUILES NARCOTIQUES

THÈSE

PRÉSENTÉE ET SOUTENUE A L'ÉCOLE SUPÉRIEURE DE PHARMACIE DE PARIS

le juin 1878,

pour obtenir le titre de pharmacien de première classe,

PAR

ALFRED SUIN

Né à Regny (Aisne), le 9 avril 1852.



PARIS

ARNOUS DE RIVIÈRE, IMPRIMEUR DE L'ÉCOLE DE PHARMACIE

26, RUE RACINE, 26

1878

ÉCOLE SUPÉRIEURE DE PHARMACIE DE PARIS

FAITS

POUR SERVIR A L'ÉTUDE

DES HUILES NARCOTIQUES

THÈSE

PRÉSENTÉE ET SOUTENUE A L'ÉCOLE SUPÉRIEURE DE PHARMACIE DE PARIS

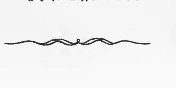
le juin 1878,

pour obtenir le titre de pharmacien de première classe,

PAR

ALFRED SUIN

Né à Regny (Aisne), le 9 avril 1852.





PARIS

ARNOUS DE RIVIÈRE, IMPRIMEUR DE L'ÉCOLE DE PHARMACIE

26, RUE RACINE, 26

1878

MEIS ET AMICIS

Je remercie mes honorés maîtres de la bienveillance qu'ils m'ont témoignée pendant tout le cours de mes études, et je garderai de leurs savantes leçons un souvenir qui me sera toujours précieux.

ÉCOLE SUPÉRIEURE DE PHARMACIE
DE PARIS.

MM. CHATIN, Directeur.
BUSSY, Directeur honoraire.

ADMINISTRATEURS.

MM. CHATIN, Directeur.
RICHE, Professeur.
LE ROUX, Professeur.

PROFESSEURS.

MM. CHATIN.	Botanique.
A. MILNE-EDWARDS.	Zoologie.
PLANCHON.	Histoire naturelle des médicaments.
BOUIS.	Toxicologie.
BAUDRIMONT.	Pharmacie chimique.
RICHE.	Chimie inorganique.
LE ROUX.	Physique.
JUNGFLEISCH.	Chimie organique.
BOURGOIN.	Pharmacie galénique.

PROFESSEURS DÉLÉGUÉS DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE.

MM. BOUCHARDAT.
GAVARRET.

CHARGÉS DE COURS

MM. PERSONNE, Chimie analytique.
BOUCHARDAT, Hydrologie et Minéralogie.
MARCHAND, Cryptogamie.

PROFESSEUR HONORAIRE : M. BERTHELOT.

AGRÉGÉS EN EXERCICE.

MM. G. BOUCHARDAT.
J. CHATIN.
M. MARCHAND.

M. CHAPELLE, *Secrétaire.*

PRÉPARATIONS

1. Phosphate ferroso-ferrique.
2. Quintisulfure de potassium impur.
3. Chlorure d'antimoine.
4. Iodure rouge de mercure.
5. Acide cyanhydrique médicinal.
6. Masse pilulaire d'Anderson.
7. Sirop de gentiane.
8. Tablettes de santonine.
9. Extrait de genièvre.
10. Emplâtre mercuriel de Vigo.

FAITS POUR SERVIR A L'ÉTUDE

DES HUILES NARCOTIQUES

CHAPITRE PREMIER.

1° Histoire des huiles médicinales et particulièrement des huiles narcotiques.

2° Opinion des différentes pharmacologistes sur la valeur des huiles médicinales et sur le mode de préparation.

CHAPITRE II.

1° Recherche des alcaloïdes dans les huiles narcotiques.

2° Dosage des alcaloïdes dans les huiles narcotiques.

3° Détermination de la solubilité de quelques alcaloïdes dans l'huile d'olives. Rectification du chiffre indiqué pour la solubilité de la quinine.

CHAPITRE III.

1° État des alcaloïdes dans les huiles.

2° Moyen de favoriser la solution des alcaloïdes dans l'huile.

3° L'acide oléique augmente-t-il le pouvoir dissolvant de l'huile sur les alcaloïdes.

4° Recherche de la glycérine dans les huiles narcotiques.

CHAPITRE IV.

CONCLUSIONS PRATIQUES.

1° Du meilleur mode de préparation des huiles narcotiques.

2° Des huiles narcotiques titrées obtenues par la solution directe des alcaloïdes dans l'huile.

3° Des avantages qu'il y aurait à substituer aux emplâtres d'extraits, des emplâtres titrés de savon d'alcaloïdes.



CHAPITRE PREMIER.

HISTOIRE DES HUILES MÉDICINALES ET PARTICULIÈREMENT DES HUILES NARCOTIQUES.

L'emploi hygiénique et thérapeutique des huiles se perd dans la nuit des temps et les plus anciens historiens nous apprennent de quelle considération et de quelle estime jouissait l'huile d'olives qui paraît avoir été connue et employée avant toutes les autres huiles. L'huile, chez les anciens, était regardée comme une substance excessivement précieuse, jouissant des plus merveilleuses propriétés; aussi l'offraient-ils aux dieux comme prémices des biens de la terre et en avaient-ils fait le symbole de la force et de la douceur.

Les anciens faisaient un usage fréquent de l'huile comme topique externe, ils se frottaient d'huile pour assouplir le corps et fortifier les muscles. De plus, pour les peuples d'Asie, c'était un usage hygiénique en ce sens qu'il les aidait à combattre les piqûres et les morsures des insectes, toujours trop abondants dans les contrées chaudes.

Cet emploi général et particulier de l'huile a dû, de bonne heure, donner l'idée de lui adjoindre des substances destinées à y faire prédominer telle ou telle de ses propriétés particulières. C'est ainsi qu'on y a ajouté des substances calmantes ou bien des substances fortifiantes. Peut-être même avant de chercher à augmenter ses propriétés a-t-on cherché à lui communiquer un parfum agréable.

A l'époque où écrivait l'historien sacré Moïse, on connaissait déjà plusieurs qualités d'huile d'olives, résultant de modes différents de préparation, puisqu'il prescrivait aux prêtres d'employer pour les sacrifices la meilleure huile d'olives, en prenant soin même d'indiquer, en quelque sorte, la façon dont elle doit être préparée. Ainsi :

« Ordonnez aux enfants d'Israël de vous apporter de la plus pure huile d'olives pilées dans un mortier pour les lampes du chandelier, afin de les entretenir tout le temps qu'elles doivent brûler. » (1°) Autre part, il donne même la préparation d'une huile aromatique parfumée, dont il est regrettable qu'il n'ait pas indiqué le mode de préparation; ce qui nous permet de conclure que les procédés de parfumer les huiles devaient être fort connus à cette époque. Ainsi :

« Prenez des aromates les plus exquis, le poids de 500 sicles, de la myrrhe qui coule d'elle-même, la moitié moins de cinnamome (c'est-à-dire le poids de 250 sicles) et de même 250 de calamus aromatique, 500 sicles de cannelle au poids du sanctuaire et la mesure d'un hin d'huile d'olives; vous ferez de toutes ces choses une huile pour servir aux onctions saintes, un parfum composé selon l'art du parfumeur ». Ce *fac secundum artem* de Moïse indique la préparation d'une huile contenant, en solution, les principes aromatiques et résineux; ce n'est point un mélange des différents composants, mais une huile s'étant chargée, par solution, de principes particuliers que l'on pourrait facilement comparer à nos huiles médicinales modernes.

Ces dernières sont des médicaments officinaux généralement estimés qui résultent de l'action dissolvante des huiles

sur une ou plusieurs substances, soit végétales, soit animales.

Les huiles médicinales se chargeront des huiles volatiles, des résines, de la cire, de la chlorophylle, des matières colorantes et généralement des alcaloïdes. Le but que l'on se propose dans leur préparation est de dissoudre certains principes actifs à l'aide d'un liquide qui adjoint à ces principes ses propriétés particulières.

Il n'est pas non plus sans intérêt de connaître l'opinion de Pline l'Ancien sur l'huile et sur les huiles médicinales. Sa haute estime pour l'olivier se montre dans cette phrase : « Après la vigne, le premier rang appartient à l'olivier. » Livre XXIII (34).

Plus loin on peut lire (39) : « Disons les usages médicinaux des différentes sortes d'huiles. La plus utile est l'Omphacium (huile d'olives vertes) pur, l'huile verte. En outre, l'huile doit être aussi nouvelle que possible, excepté les cas particuliers où l'on cherche la plus vieille, et en même temps très-fluide, de bonne odeur et qui n'ait pas d'âcreté, au rebours de l'huile à manger.

« (40) L'huile en général assouplit le corps et lui donne de la force et de la vigueur; elle ne vaut rien à l'estomac; elle incarne les plaies, elle irrite la gorge, elle amortit les poisons, surtout la céruse et le plâtre, en boisson dans l'eau miellée, ou dans une décoction de figues sèches. Elle est un grand remède pour les lassitudes et les refroidissements; bue chaude à la dose de 6 cyathes ($0^{\text{lit}},27$) et surtout quand on y a fait bouillir de la rhue, elle apaise les tranchées et chasse les vers intestinaux. Elle relâche le ventre; bue à la dose d'une hémine ($0^{\text{lit}},27$) avec du vin et de l'eau chaude

ou de la décoction d'orge filtrée, elle entre dans les emplâtres vulnéraires...

« L'huile vieille est plus échauffante, plus sudorifique, plus résolutive; elle convient aux léthargiques, surtout dans le déclin de la maladie; c'est un assez bon remède pour éclaircir la vue avec partie égale d'un miel qui n'a pas senti la fumée. On l'emploie contre les douleurs de la tête, contre les ardeurs de la fièvre, avec de l'eau; et si l'huile qu'on a n'est pas vieille, on la fait bouillir pour lui donner les propriétés de la vieille huile.

« (49) L'huile de Jusquiame est émolliente, mais contraire aux nerfs; en boisson, elle trouble le cerveau. L'huile de Lupin est émolliente et produit à peu prés les mêmes effets que l'huile Rosat, etc. : quant à l'huile selgitique, nous avons dit qu'elle était très-bonne pour les nerfs; il en est de même de l'huile herbacée (faite de certaines herbes) que les gens d'Egusium vendent sur la voie Fluminienne. »

D'après ce passage de Pline, il est facile de voir combien les huiles médicinales étaient usitées à l'époque où il écrivait cette immense compilation connue sous le non d'*Histoire naturelle*. On connaissait donc déjà à cette époque les huiles narcotiques, et cette huile herbacée me paraît être fort probablement l'aïeule en ligne directe de notre huile narcotique composée ou baume tranquille. On préparait aussi des huiles révulsives, comme en fait foi ce passage (88) : « Avec cette graine (la moutarde noire) qu'on exprime aprés l'avoir fait tremper dans l'huile, on prépare une huile dont on se sert pour la rigidité des nerfs et pour les froids des lombes et des hanches. »

Quels étaient, chez les anciens, les procédés employés

pour préparer les huiles médicinales? Ces procédés sont différents. L'huile de Jusquiame en boisson, dit Pline, trouble le cerveau, elle contient donc le principe narcotique, et bien que son mode de préparation ne soit point indiqué, il semble probable que, pour l'obtenir, on suivait le procédé qu'il indique pour avoir une huile vermifuge avec la rhue; c'est-à-dire que l'on faisait bouillir la plante dans l'huile. Par ce procédé, comme j'espère le démontrer par la suite, on dissolvait la majeure partie de l'alcaloïde tout en altérant à la fois et l'huile et la matière colorante soluble dans l'huile.

Pline décrit d'autres procédés pour obtenir des huiles médicinales, mais ces procédés me paraîssent tout à fait impropres, pour préparer une huile narcotique efficace; toutefois, il est intéressant de les connaître, et voici ce qu'il rapporte au sujet de la rose et de la préparation de l'huile rosat qui jouissait de la plus grande estime à cette époque :

Liv. xxi (73). « La rose est astringente et réfrigérante; on emploie les pétales, les fleurs et les têtes. La partie blanche des pétales se nomme *onglet;* la fleur renferme la graine et les filaments; la tête, le bouton et le calice. On en fait sécher les pétales ou bien par trois procédés différents on en tire le suc. Dans le premier, on se contente de les exprimer sans ôter les onglets qui, en effet, contiennent le plus de suc. Dans le second, on ôte les onglets et l'on fait macérer le reste avec de l'huile ou du vin, au soleil, dans des vases de verre; quelques-uns ajoutent du sel, d'autres de l'orcanette ou de l'aspalattre (*spartium horridum*) ou du jonc odorant; parce qu'alors c'est un bon remède pour la matrice et dans la dyssenterie. Dans le troisième procédé, on ôte les onglets, on pile les feuilles, on les exprime à tra-

vers un linge serré, on reçoit le suc dans un vase d'airain et on le fait cuire sur un feu doux jusqu'à consistance de miel; pour cela, il faut choisir les pétales les plus odorantes. »

Histoire naturelle de Pline (traduction de Littré).

Ces détails de procédés sont curieux au point de vue qui nous occupe. Pline regarde comme indifférent de traiter par l'huile ou par le vin; et l'association du vin et de l'huile comme topique contre les plaies et blessures est fréquente chez les anciens, qui emploient volontiers un pareil mélange. La preuve de l'efficacité de ces produits se trouve dans leur emploi qui subsiste encore de nos jours. Le vin particulièrement jouit de propriétés cicatrisantes énergiques et son emploi n'a baissé que devant celui de l'alcool, le principe de son activité.

De nos jours, l'emploi hygiénique et thérapeutique des huiles est bien moins grand; et de toutes les nombreuses huiles employées par nos pères, il ne nous est guère resté que les huiles narcotiques simples et le baume tranquille. Cette dernière préparation, pour jouir encore d'une bonne réputation à notre époque, doit être évidemment un médicament actif. Elle a joui d'une réputation universelle due à ses propriétés merveilleuses; et les différents pharmacologistes se sont plu à rechercher et à étudier quel était le mode de préparation le plus convenable pour obtenir cette huile aussi active que possible. Sa formule remonte au moment où la pharmacie commence à devenir une science exacte, cherchant à s'éclairer des progrès de la chimie et à se débarrasser de la magie. Aussi est-ce là un exemple pour étudier l'histoire pharmaceutique des huiles narcotiques.

OPINIONS DES DIFFÉRENTS PHARMACOLOGISTES SUR LA VALEUR DES HUILES MÉDICINALES ET SUR LEUR MODE DE PRÉPARATION.

Par cette étude je me borne à citer les pharmacologistes de l'époque :

Nicolas Lemery, dans sa *Pharmacopée universelle* de 1758, s'explique ainsi en parlant du baume tranquille de l'abbé Rousseau :

« Le but de cette préparation est que l'huile soit autant empreinte de la substance des plantes qu'elle peut l'être. Elle n'en peut recevoir qu'une certaine quantité qui remplisse les pores; on s'obstinerait inutilement à lui en donner davantage. »

Suit la formule puis la préparation : « Infusion des plantes et macération chaude pendant 12 heures dans l'huile d'olives; faire cuire le tout à petit feu jusqu'à consomption de l'humidité aqueuse; coulez avec expression et gardez cette huile au besoin. »

Suivent les réflexions de Lemery, réflexions très-intéressantes : « Je ne laisse la matière que pendant 12 heures en infusion parce qu'il y aurait à craindre, si je l'y laissais bien longtemps, qu'une trop longue digestion n'altérât en partie la vertu narcotique des plantes qui entrent dans cette composition et qui sont la principale qualité. »

L'auteur dit que « quand on veut faire ce baume encore meilleur, on y ajoutera autant de gros crapauds vifs qu'il y a de livres d'huile, lesquels il faut faire bouillir tant qu'ils demeurent presque brûlés ou rôtis au fond de la bassine,

afin que leur suc et leur graisse se mêlant dans le baume, augmentent beaucoup l'excellence du remède. »

Ce baume est composé de plantes, les unes narcotiques ou stupéfiantes comme sont les espèces solanum, jusquiame, pavot; les autres spiritueuses, aromatiques et atténuantes, excepté pour la persicaire et le millepertuis que l'auteur dit y avoir fait entrer à cause de leur vertu constellée. Il me semble que ces plantes ne peuvent être utiles dans cette préparation puisqu'elles sont reconnues vulnéraires. Les plantes aromatiques servent de correctifs aux plantes narcotiques ; les crapauds même qu'on y ajoute sont capables, par le sel volatil qu'ils contiennent, de raréfier un peu et par conséquent de corriger leur substance condensante ; mais quelques correctifs que l'on donne à ce baume, le narcotique y domine et c'est lui qui en fait la vertu principale.

Beaumé, dans son *Traité théorique et pratique de Pharmacie* de 1770, s'exprime ainsi au sujet des huiles dans un chapitre intitulé : *Des huiles par infusion et décoction :*

« L'huile est un menstrue qui n'a la propriété d'extraire que les substances huileuses et résineuses des corps qu'on lui présente ; quelques-uns pensent qu'elle a la propriété de se charger des matières gommeuses et extractives soit des végétaux, soit des animaux ; ce qui est vrai lorsque ces mêmes substances se trouvent combinées avec des matières résineuses, mais il en est autrement lorsque les matières gommeuses et extractives sont pures... »

Parmi le grand nombre d'huiles que l'on a coutume de préparer dans la pharmacie, il s'en trouve plusieurs qui paraissent n'avoir de vertus que celles de l'huile même,

parce que les matières végétales ou animales que l'on fait entrer dans leur composition ne contiennent que très-peu ou point de principes dissolubles dans l'huile d'olives... Il n'en est point de même dans tous les végétaux : il y en a beaucoup qui ne fournissent qu'une odeur herbacée, comme sont la plupart des plantes inodores ; mais ils fournissent à l'huile beaucoup de matière résineuse colorante ; ces huiles ont des vertus bien marquées et on les emploie chaque jour avec beaucoup de succés.

Comme préparation d'huile narcotique simple, je choisis dans le *Traité de Pharmacie* de Beaumé la préparation de l'huile de Morelle.

Huite de morelle.

Morelle récente et en fruits.	āā 10.
Huile d'olives.	

On amortit la morelle en lui donnant quelques coups de pilon de bois dans un mortier de marbre ; on la met dans une bassine avec l'huile d'olives ; on place le vaisseau sur des cendres chaudes et l'on fait évaporer une grande partie de l'humidité ; on passe le mélange au travers d'un linge, en exprimant bien le marc, on met déposer l'huile dans une bouteille et on la tire au clair pour la séparer de ses féces.

On prépare de la même manière les huiles des plantes suivantes :

de ciguë, de stramoine.
de jusquiame, etc.

Et de toutes les plantes aqueuses qui ne fournissent point d'huiles essentielles par la distillation ordinaire et qui contiennent beaucoup de principes résineux colorants...

Nous recommandons de faire ces huiles par coction et sur-le-champ parce que les plantes avec lesquelles on les prépare contiennent une grande quantité d'humidité; elles moisiraient et feraient rancir l'huile si on les préparait par infusion comme les précédentes. Toutes ces plantes communiquent à l'huile une couleur verte plus ou moins foncée, parce qu'elles contiennent toutes une résine verte qui se dissout dans l'huile.

Voici le *modus faciendi* que Beaumé indique pour le baume tranquille :

« On nettoie et l'on coupe toutes ces plantes; on les met dans une bassine avec les crapauds entiers; on fait cuire ce mélange à petit feu, en le remuant de temps en temps avec une spatule de bois, jusqu'à ce que l'huile devienne d'une belle couleur verte et que les plantes soient bien amorties et privées des trois quarts de leur humidité. Alors on passe avec expression; on laisse déposer l'huile pour la séparer de ses fèces; on la fait chauffer légèrement, et on la verse dans une cruche, dans laquelle on a mis les plantes aromatiques récentes. On agite ce mélange avec une spatule, afin de faire baigner les plantes dans l'huile; on bouche la cruche avec du liége; on l'expose au soleil pendant 15 jours ou au bain-marie pendant 10 ou 12 heures. Lorsque l'huile est à demi refroidie, on la passe avec expression, on la laisse déposer pendant plusieurs jours; on la tire par inclination et on la conserve dans une bouteille qui bouche bien... »

La plupart des plantes inodores qu'on fait entrer dans cette huile contiennent, non-seulement une matière résineuse particulière qui se dissout et se combine facilement avec l'huile, elles contiennent encore une grande quantité

de gomme-résine qui se dissout également dans l'huile, mais qui s'en sépare quelque temps après qu'elle est préparée et se précipite sous la forme de grumeaux verdâtres et mollasses qui donnent à cette huile une apparence caillebottée, mais ils se liquéfient et se mêlent à l'huile au moindre degré de chaleur. Cette matière se dépose de nouveau quelque temps après qu'elle est refroidie. Ces phénomènes prouvent que cette matière gommeuse est si bien combinée avec les matières résineuses qu'elle devient par là dissoluble dans l'huile. La matière gommeuse n'est point sans vertu; on a intention qu'elle reste dans cette huile. C'est pour la conserver que nous avons recommandé de faire cuire à petit feu les plantes inodores et de ne les priver qu'au moins des trois quarts de leur humidité; si on les faisait trop chauffer et qu'on les desséchât, comme quelques personnes le recommandent, on ferait non-seulemeut séparer cette matière gommeuse, mais on détruirait la couleur des substances, parce qu'alors l'acide de l'huile est développé et agit sur les matières colorantes de la même manière que l'acide volatil sulfureux détruit les couleurs. On est d'autant plus en droit de soupçonner que les choses se passent ainsi que j'ai remarqué que l'acide de l'huile venant à se développer dans le temps qu'elle rancit, se réduit en vapeurs insensibles qui détruisent la couleur des papiers rouges ou bleus dont on se sert pour couvrir les pots et les bouteilles dans lesquelles on conserve ces mêmes huiles....

Nous pensons qu'on peut retrancher les crapauds de cette composition; ils ne peuvent communiquer que peu ou point de vertu, et ne paraissent propres qu'à inspirer à certaines personnes beaucoup de répugnance pour ce médicament.

Dans les éléments de pharmacie fondés sur les principes de chimie par J. Carbonell, pharmacien de Barcelone, traduit par Poncet, médecin (1803), nous trouvons aussi de curieux détails sur l'art de bien préparer les huiles médicinales; et nous voyons déjà quelque progrès réalisés par la pharmacologie.

« Pour bien préparer les huiles, on doit observer les règles suivantes :

« L'huile ne peut obtenir à l'aide de l'infusion, de la digestion ou de la décoction, que la solution des principes résineux, huileux, gras et aromatiques; et cette solution se fait de différentes manières suivant la nature des principes que l'on veut extraire. C'est inutilement que l'on fait bouillir ou infuser dans les huiles les substances mucilagineuses extractives, ainsi que le plus grand nombre des matières animales; car il est certain que dans cette préparation, l'huile et le temps du pharmacien sont entièrement perdus; c'est pourquoi ces derniers médicaments huileux ne doivent pas être admis dans la pharmacie.

« Pour extraire des plantes herbacées, comme la ciguë, leur huile et leurs parties résineuses colorantes, il faut les concasser récentes et les faire bouillir dans une huile commune. On reconnaît que cette huile a les qualités requises quand, après avoir perdu son humidité, elle a une couleur verte agréable.

« Les huiles rancissent facilement par l'humidité, c'est pourquoi on doit la leur enlever avec soin au moyen de la coction; il faut se servir pour cette opération d'une douce chaleur et mieux encore du bain-marie.

« On reconnaît que les huiles sont bien privées de leur

humidité lorsque, jetées par gouttes sur le feu, elles ne petillent pas, et donnent une flamme claire et paisible. »

En 1783, dans sa *Pharmacie générale,* Spielmann avait énoncé, en parlant des huiles simples :

« *Vegetabile vel animal recens communitum cum olei olivarum æquis partibus coquitur, usque dum gutta olei igni instillata non ampliùs crepitet, sed tacite flammescat; id quod ad consumptionem humiditatis coqui dicere solent; tunc demùm oleum preli ope exprimitur et per subsidentium depuratur.* »

J. J. Virey dans son *Traité de Pharmacie* publié en 1823, s'exprime ainsi au sujet de l'huile narcotique dite baume tranquille de l'abbé Rousseau réformée par le Codex de 1758 :

« On prendra donc toutes les plantes narcotiques à la dose de 4 onces, mondées, incisées; on les fera cuire à petit feu dans l'huile (avec 5 crapauds si l'on tient à la formule primitive) jusqu'à ce que cette huile soit bien verte et que l'humidité soit en partie consommée... Cette huile verte prend une apparence caillebottée parce qu'une portion gommo-résineuse des plantes y reste à demi combinée; à une faible chaleur, cette substance se dissout parfaitement et l'huile devient plus liquide. Si l'on faisait cuire les plantes narcotiques jusqu'à les priver d'humidité dans l'huile, cette matière mucilagineuse serait détruite et même la belle couleur de l'huile en serait altérée. Il se formerait de l'acide empyreumatique qui nuirait à la composition. »

Voici les différentes opinions des pharmacologistes; il nous faut maintenant donner les différentes prescriptions du Codex qui ont successivement été mises en vigueur. Faisons

en même temps l'historique de cette préparation depuis qu'elle est inscrite au formulaire légal.

Baume tranquille.

	CODEX DE 1758.	CODEX DE 1818.	CODEX DE 1866.
Feuilles de stramonium.......	1	1	1
— morelle..........	1	1	1
— phytolacca........	1	»	»
— belladone.	1	1	1
— mandragore.......	1	»	»
— nicotiane.	»	1	1
— jusquiame........	1	1	1
— pavot blanc.......	1	1	1
— pavot noir........	1	»	»
Fleurs ou sommités de romarin. .	1	1	1
— sauge...........	1	1	1
— rhue............	1	1	1
— absinthe.	*utriusque.*	*utriusque.*	1
— hysope.	1	1	1
— lavande..........	1	1	1
— thym.	1	1	1
— marjolaine.	1	1	1
— baume de jardin (*balsa-*	1	1	1
mite).			1
— menthe..........	1	1 aquatique.	1 poivrée.
— sureau.	1	1	1
— millepertuis.	1	1	1
— persicaire........	1	»	»
Crapauds...............	N° v	»	»
Huiles d'olives............	1	1	1
	Coquantur leviter.	*Coquantur ad humorem sere consomptionem.*	Faites cuire jusqu'à consomption de l'humidité, et faites une digestion.

Avec ce tableau il est facile de se rendre compte des mo-

difications subies par le baume tranquille. On supprime de bonne heure les crapauds, la mandragore, le phytolacca et la persicaire. Le Codex de 1818 donne une bonne formule que celui de 1866 n'a plus qu'à régulariser et ses modifications ne portent plus que sur le *modus faciendi.* La découverte des alcaloïdes et leur présence étant démontrées dans le baume tranquille qui leur est redevable de ses vertus narcotiques, il est facile de rechercher quel est le mode de préparation le meilleur pour faire passer dans les huiles, les principes narcotiques des plantes que l'on soumet à l'action de l'huile. C'est là l'objet de ce travail et ce que j'espère démontrer en recherchant les causes qui peuvent favoriser l'action dissolvante des huiles sur les alcaloïdes.

Remarquons ici en passant que l'expérience seule, avant qu'on ait pensé à rechercher et à doser les alcaloïdes contenus dans les huiles, avait déjà conduit le plus grand nombre de pharmacologistes à chasser le plus complétement possible l'eau de végétation des plantes narcotiques par l'ébullition dans l'huile. Cependant le désir d'obtenir un produit plus agréable, présentant une magnifique couleur verte, et de plus la crainte de la précipitation d'une certaine quantité de flocons blanc verdâtre auxquels on attribuait dans une certaine mesure l'activité du baume tranquille, avait conduit certains pharmacologistes à prescrire de ne point évaporer complétement toute l'eau de végétation. C'était sacrifier l'apparence à l'activité du produit et l'on obtenait ainsi un produit complétement ou à peu près dépourvu de vertus narcotiques. Nous tenons ici à faire remarquer que le baume tranquille primitif de l'abbé Rousseau devait se préparer par la coction complète des plantes dans l'huile;

on s'est écarté de ce *modus faciendi*, peut-être plus pharmaceutique, mais l'expérience a peu à peu démontré la nécessité de revenir au degré de cuisson indiqué par Lemery.

La découverte des alcaloïdes et leur recherche dans les huiles a fourni un moyen certain pour juger de la bonne préparation de ce baume; et c'est ainsi que l'on a reconnu que pour bien préparer les huiles narcotiques il fallait priver complétement les plantes de leur eau de végétation par coction dans l'huile; sans s'inquiéter de la précipitation des matières gommo-rèsineuses inactives, et que pour obtenir un produit parfait, il fallait concilier à la fois et l'évaporation complète de toute l'eau de végétation et une température toujours peu élevée pour ne point carboniser les matiéres colorantes et altérer l'huile.

Voici du reste, en suivant l'ordre des années, les opinions de nos plus grands pharmacologistes sur cette matière :

1738. Lemery conseille de faire cuire le tout à petit feu jusqu'à consomption de l'humidité aqueuse.

1770. Beaumé prescrit de faire évaporer sur des cendres chaudes une grande partie de l'humidité.

1758. Le Codex, en parlant de la façon dont doit s'opérer la cuisson des plantes narcotiques dans l'huile, dit : « *Coquantur leviter.* »

1783. Spielmann, dans sa *Pharmacopée générale,* se range de l'avis de Lemery (*Coquantur ad consomptionem humiditatis*).

1818. Le Codex abandonne la prescription de cuire légérement, du Codex de 1758, et dit : *Coquantur ad humoris sere consomptionem.*

Guibourt, dans son *Traité de Pharmacie,* adopte l'avis

de Beaumé et y reproduit ses considérants pour ne pas pousser trop loin la coction des plantes narcotiques.

Deschamps d'Avallon refusant de reconnaître les propriétés du baume tranquille, propose tout simplement de le supprimer.

Soubeyran conseille de pousser la coction jusqu'à ce que toute l'eau de végétation soit vaporisée.

1866. Le Codex de 1866 est moins explicite et il se borne à reproduire la prescription de celui de 1818, en disant de faire cuire jusqu'à ce que l'eau de végétation soit presque entièrement dissipée ; il est vrai qu'il fait suivre cette prescription de cette autre : On ménage alors le feu et quand l'huile a pris une belle couleur verte, on la verse encore chaude sur les autres plantes. Ceci est, à mon avis, insuffisant; il aurait mieux valu dire : Quand l'huile a pris une belle couleur verte et que les plantes narcotiques ont perdu toute leur humidité, alors, etc.

Le point important pour assurer la réussite de cette préparation est de chasser toute l'eau, sans cependant arriver à une température trop élevée. On ne devra jamais, surtout, aller jusqu'à l'ébullition de l'huile et toujours se souvenir que du moment où l'eau est évaporée, l'huile s'échauffe très-rapidement, alors qu'elle était à peu près stationnaire pendant l'évaporation de l'eau, attendu que cette eau faisait l'office de bain-marie.

Cette nécessité d'évaporer toute l'eau de végétation pour que les alcaloïdes des plantes puissent se dissoudre dans l'huile a été parfaitement démontrée par M. Labiche dans un travail publié dans le *Journal de Pharmacie et de Chimie* en 1877.

Je cite ses conclusions ; conclusions identiques à celles que j'avais tirées d'expériences analogues, alors que je n'avais point eu connaissance de son travail.

1° Le baume tranquille du Codex peut ne pas contenir d'alcaloïde si l'évaporation n'a pas été suffisamment poussée.

2° Si, pendant la préparation, la température a été trop élevée après l'évaporation de l'eau de végétation, le baume tranquille contient plus d'alcaloïdes, mais sa couleur est altérée.

3° L'huile de belladone et autres du Codex ne doivent pas contenir d'alcaloïdes ; en effet, le Codex prescrit de ne pousser la coction que jusqu'à ce que l'eau de végétation soit presque entièrement dissipée.

Voici les opinions reçues sur la préparation chimique du baume tranquille ; il nous reste maintenant à indiquer les modifications proposées et à en discuter la valeur.

Ainsi on a proposé de remplacer les plantes par leur suc exprimé et cuit avec l'huile ; ce procédé n'a pas d'autre avantage que d'éviter la perte d'une certaine quantité d'huile, et il ne peut donner qu'un produit inférieur à celui du Codex. Il rend en effet plus difficile la solutien des alcaloïdes dans l'huile et en diminue la quantité effective.

Hurand Montillard a conseillé de remplaccr les plantes fraîches par les plantes sèches préalablement humectées ; c'est un procédé qui peut rendre des services à une époque de l'année où l'on ne peut se procurer de plantes fraîches. Ce procédé est bon, mais il sera toujours préférable d'employer les plantes fraîches, par une raison que certaines

plantes deviennent moins actives en séchant et en vieillissant.

M. Ortlieb, pharmacien, a indiqué un changement radical du *modus faciendi;* il substitue à la digestion et à la coction la méthode de déplacement pour la préparation des huiles médicinales simples et composées. Voici sa formule pour l'huile de belladone :

Poudre de belladone moyennement fine.		100
Alcool à 90° et eau.	àa	20
Huiles d'olives.		800

Humectez la poudre avec l'eau alcolisée, introduisez dans une allonge bouchée à sa base par du coton en tassant légèrement au commencement et un peu plus à la fin; versez peu à peu l'huile d'olives, et quand le déplacement est opéré, chassez par quantité suffisante d'eau l'huile restant dans la poudre.

Voici l'opinion de la commission du Codex sur ce mode de préparation : « C'est un procédé rapide pour obtenir certaines huiles peu employées en pharmacie. Ayant opéré sur des plantes séchées de l'année dernière, l'huile que nous avons obtenue n'avait pas la couleur aussi verte que celle qui caractérise les huiles des solanées en général; mais en prenant des plantes séchées nouvellement et avec soin, nous ne doutons pas que l'huile n'ait la même couleur que celle préparée par coction. »

Nous avons regretté de n'avoir pas pu nous occuper de déterminer si ce mode de préparation des huiles narcotiques mérite réellement quelque faveur; pour nous, jusqu'à preuve du contraire, nous le regardons comme peu capable d'enlever aux plantes leurs alcaloïdes.

M. Engelhard substitue à l'huile d'olives l'huile de faînes et il propose de faire agir l'huile chauffée seulement à 60 degrés sur les plantes séchées nouvellement, pulvérisées et humectées d'alcool à 60 degrés.

Ce procédé doit certainement faciliter la solution des alcaloïdes dans l'huile à la condition que la température de 60 degrés soit maintenue suffisamment pour chasser tout l'alcool ; mais ce traitement par l'alcool a peut-être l'inconvénient de prédisposer les huiles à rancir.

Nous n'avons rien à dire des substitutions des essences aux plantes aromatiques, substitutions proposées par MM. Monier et Menier. Nous ne parlerons pas davantage de la substitution de la glycérine à l'huile d'olives ainsi que l'a proposé M. Garot.

Nous sommes d'avis que le baume tranquille est une préparation active et devant être conservée autant que possible avec la formule et le *modus faciendi* du Codex de 1818. C'est un procédé économique pour enlever aux plantes narcotiques leur principe actif; et si l'on devait lui faire subir des modifications radicales, il serait avantageux de le remplacer par des solutions titrées d'alcaloïdes dans les huiles, car aussi bien préparée que possible, cette huile narcotique composée sera toujours infidèle en ce sens qu'elle renfermera toujours une quantité variable d'alcaloïdes, suivant la richesse en alcaloïdes des plantes qui serviront à la préparer.

Nous conseillons donc la décoction des plantes narcotiques dans l'huile jusqu'à consomption de l'humidité, car les expériences dont nous allons donner le récit justifient et confirment le précepte.

CHAPITRE II.

RECHERCHE DES ALCALOIDES DANS LES HUILES NARCOTIQUES.

Une des premières questions que l'on doit se poser en abordant l'*étude* des huiles narcotiques est de rechercher si ces préparations contiennent des alcaloïdes, et si elles en contiennent réellement, comme il est facile de s'en convaincre, il est important de déterminer dans quelle proportion ils y existent. Puis une troisième question, importante aussi au point de vue pratique, est de déterminer à quel état ils y existent.

Est-il nécessaire d'employer les procédés compliqués et très-longs de la méthode de Stass pour rechercher les alcaloïdes dans les huiles narcotiques? Non, assurément, car en agitant simplement une huile narcotique avec de l'eau distillée, puis laissant déposer et séparant l'eau par filtration, on peut facilement se convaincre que cette eau s'est chargée de traces d'alcaloïdes, car elle se trouble légèrement en présence des réactifs des alcaloïdes. Ainsi prenez 100 grammes de baume tranquille du Codex, agitez de temps à autre pendant quelques heures avec 100 centimètres cubes d'eau distillée, séparez l'eau de l'huile narcotique, et vous observerez qu'une goutte de liqueur de Mayer produira un léger trouble dans cette eau parfaitement limpide.

S'il est aussi facile de démontrer la présence des alca-

loïdes dans les huiles par un procédé si simple, il sera facile d'enlever à l'huile tout l'alcaloïde qu'elle peut contenir. Pour cela il suffira de l'agiter avec de l'eau distillée, acidulée, car la plupart des sels d'alcaloïdes sont insolubles dans l'huile, alors que l'eau les dissout en grande quantité.

Pour aciduler l'eau il n'est pas besoin d'employer un acide énergique, et l'acide tartrique suffit amplement.

Dans toutes nos expériences, nous avons employé une solution ainsi composée : acide tartrique, 20 grammes; eau distillée, 1,000 grammes. En agitant le baume tranquille avec une pareille solution, nous avons eu un abondant précipité avec la liqueur de Mayer.

Pour opérer le dosage des alcaloïdes dans les huiles, il était de toute nécessité de nous assurer si ce procédé enlevait la totalité de l'alcaloïde de l'huile; pour cela, nous avons employé concurremment avec lui un procédé indiqué par M. Valser pour la recherche des alcaloïdes dans le baume tranquille. Ce procédé, le voici en quelques mots.

100 grammes de baume tranquille sont agités entretemps pendant quelques heures avec 100 grammes d'alcool à 90 degrés additionnés de 2 grammes d'acide tartrique. Après un repos suffisant, l'alcool est décanté et évaporé au bain-marie. Le résidu est repris par un peu d'eau distillée bouillante. La solution est filtrée au travers d'un filtre mouillé, puis additionnée d'un très-léger excès de potasse, puis agitée avec de l'éther; le résidu de l'évaporation est dissous dans quelques gouttes d'eau additionnée d'acide chlorhydrique. Cette solution doit précipiter abondamment par le réactif de Mayer.

Ce procédé est exact et enlève à l'huile la totalité des

alcaloïdes qu'elle peut contenir, mais il est compliqué et peut donner lieu à des pertes d'alcaloïdes par suite des différents traitements que l'eau est obligée de subir. L'alcool dissout avec les alcaloïdes une proportion notable de corps gras, de plus, il doit être soigneusement éliminé par la suite, car s'il en restait quelques traces, ce serait une cause d'erreur dans l'emploi du réactif de Mayer. Si en agitant l'huile narcotique avec une certaine quantité d'eau acidulée par l'acide tartrique on enlève également bien tout l'alcaloïde, le procédé, par sa simplicité et sa rapidité, doit être préféré. Et de plus, on n'introduit point de substance pouvant fausser les résultats donnés par la liqueur de Mayer.

Pour nous déterminer en connaissance de cause, nous avons fait les expériences suivantes :

1° Nous avons employé concurremment les deux procédés pour le dosage de 1 gramme de quinine, dissous dans 100 grammes d'huile d'olives; nous avons fait deux parts de la solution. Dans la première, nous avons dosé l'alcaloïde en suivant le *modus faciendi* indiqué par M. Valser. Dans la seconde, nous avons dosé l'alcaloïde en agitant avec l'eau acidulée par l'acide tartrique.

2° Nous avons agité 50 grammes d'huile d'olives contenant en solution 0gr,50 de quinine avec 50 grammes d'alcool à 90 degrés, contenant en solution 1 gramme d'acide tartrique. Après quelques heures de contact, nous avons laissé reposer le mélange et décanté l'alcool, nous avons filtré et nous avons prélevé 40 centimètres cubes que nous avons évaporés doucement au bain-marie. Le résidu a été repris par 10 grammes d'eau distillée bouillante; nous avons filtré

la solution, lavé le filtre et complété un volume de 40 centimètres cubes. Nous avons prélevé sur cette solution 10 centimètres cubes, et nous avons étendu cette prise d'essai de 10 centimètres cubes d'eau distillée et nous avons dosé l'alcaloïde au moyen de la liqueur de Mayer; nous avons trouvé qu'il nous fallait 9^{div},1 de la burette graduée, soit 0,09828 de quinine pour un dixième, soit 0,9828 pour 100 centimètres cubes.

3° Nous avons agité les autres 50 grammes d'huile avec 50 grammes d'eau distillée contenant 1 gramme d'acide tartrique, nous avons décanté, filtré le liquide aqueux et fait une prise d'essai de 10 centimètres cubes sur laquelle nous avons opéré comme précédemment et nous avons trouvé qu'il nous fallait 9^{div},2 de la burette graduée pour précipiter tout l'alcaloïde, ce qui donne pour richesse totale en quinine 0,9936, résultat sensiblement égal au précédent; d'où il m'est permis de conclure que le procédé à l'aide de l'eau acidulée par l'acide tartrique est au moins aussi exact que le précédent.

DOSAGE DES ALCALOÏDES DANS LES HUILES NARCOTIQUES.

Pour doser l'alcaloïde en solution dans notre eau acidulée, nous avions le choix entre les différents procédés de dosages volumétriques, et nous nous sommes arrêté à celui indiqué par Mayer, ou solution titrée d'iodure double de mercure et de potassium, comme présentant les avantages d'une action rapide et cependant assez exacte. Le précipité formé est lourd et par conséquent se sépare facilement et il précipite dans les liqueurs étendues. Aussi Mayer donne comme

limite de la sensibilité de ce réactif pour les alcaloïdes suivants :

Morphine est encore précipitée dans les solutions étendues au.			1/2.500
Strychnine	—	—	1/150.000
Brucine — quinidine — narcotine		—	1/50.000
Quinine	—	—	1/125.000
Cinchonine	—	—	1/7.500
Atropine	—	—	1/2.000
Nicotine	—	—	1/25.000
Conicine	—	—	1/800

La solution indiquée par Mayer pour le dosage est ainsi composée :

	gr.
Chlorure mercurique.	13,546
Iodure de potassium.	49,8
Eau, q. s. pour faire un litre.	

D'après Mayer, chaque centimètre cube de cette solution correspond à :

			gr.
1/20.000	d'équivalent de	strychnine.	0,0167
1/20.000	—	brucine.	0,0233
1/60.000	—	quinine.	0,0108
1/20.000	—	atropine.	0,0145
1/10.000	—	aconitine.	0,0268
1/20.000	—	vératrine.	0,0269
1/30.000	—	morphine.	0,0200
1/20.000	—	narcotine.	0,0213
1/40.000	—	nicotine.	0,00405
1/20.000	—	conicine.	0,00416

D'après les observations de Dragendorff, le dosage ne doit pas être entrepris dans des solutions très-concentrées; elles doivent renfermer tout au plus 1/200 d'alcaloïde. Les nombreux dosages que nous avons été obligé d'exécuter nous

ont montré tout le cas que l'on doit faire de cette préparation, car, lorsque l'on opère avec des solutions concentrées, les résultats sont variables suivant la quantité de liqueur, alors qu'ils sont sensiblement égaux lorsqu'on opère avec des liqueurs contenant au plus 1/200 d'alcaloïde. Aussi lorsqu'on obtient par un premier dosage un titre plus élevé que celui-ci, convient-il d'opérer les autres en étendant la prise d'essai d'une quantité convenable d'eau distillée.

Voici du reste comment s'exprime M. Mayer dans son mémoire présenté à l'Association américaine sur l'emploi avantageux de l'iodomercurate de potassium pour le dosage des alcaloïdes végétaux :

« Les précipités sont des sels doubles d'iodure de mercure et d'hydriodate de la base organique. »

Une partie de mercure servant à la précipitation restant en dissolution, il faut donc faire usage d'une liqueur normale préparée par la solution de bichlorure et non de biiodure de mercure dans l'iodure de potassium. Avec l'iodure mercurique, les résultats seraient très-différents. Par la même raison, il faut verser la liqueur normale dans la solution renfermant l'alcaloïde, et non la dernière dans la première. Les précipités ont lieu, que les liqueurs soient acides neutres où légèrement alcalines, et, comme l'a fait observer M. Ressler, permettent de séparer les alcaloïdes de l'ammoniaque.

De même, les matières ordinairement présentes dans les préparations pharmaceutiques, excepté l'alcool et l'acide acétique (dans lesquels les précipités sont solubles), n'empêchent pas la réaction. Sous ce rapport, les iodomercurates et les bromomercurates diffèrent des autres précipitants des

alcaloïdes, dont l'action est généralement empêchée ou dérangée par la présence de l'amidon, de la gomme, de l'albumine ou du tannin. Quant a la réaction, elle est tantôt inférieure, tantôt supérieure à celle produite par l'acide phosphomolybdique.

Dans les mélanges renfermant des matières inertes, colorantes ou autres, on détermine la fin de la précipitation en filtrant quelques gouttes de la liqueur et en essayant la liqueur filtrée. Mais les résultats sont incomparablement plus distincts, si préalablement on a purifié la solution faite, soit avec l'extrait d'une plante narcotique en la faisant passer par un dialyseur de papier-parchemin, du système de M. Graham.

Dans les cas où il n'y a ni matière ni autre substance affectant le nitrate d'argent dans le liquide à analyser, on peut précipiter l'excès d'alcaloïde par un excès d'iodomercurate de potassium et déterminer ensuite, par la méthode de M. Mohr, au moyen d'une solution titrée de nitrate d'argent en présence de quelques gouttes de chromate neutre de potasse, la quantité de réactif mise en trop, en s'arrêtant lorsque la couleur rouge du chromate d'argent se maintient permanente. Cette nouvelle méthode de dosage volumétrique exclut naturellement la présence d'autres alcaloïdes excepté celui dont il s'agit de déterminer le titre.

Elle est surtout avantageuse lorsqu'il s'agit de constater la valeur d'une préparation dont l'action dépend de la présence d'un alcaloïde ou même de deux alcaloïdes très-connexes et sur la nature desquels il ne peut y avoir le moindre doute.

Au reste, on peut toujours isoler l'alcaloïde précipité en opérant de la manière suivante :

Le précipité du sel double d'iodure de mercure et d'hydriodate d'alcaloïde est recueilli sur un filtre lavé à l'eau froide, desséché sur du papier buvard et dissous dans la plus petite quantité d'alcool faible et bouillant. A la solution, on ajoute une ou plusieurs gouttes d'hydrosulfate d'ammoniaque récemment préparé, puis une ou deux gouttes de teinture de fer, ayant soin de toujours éviter de l'ammoniaque en excés. On filtre, on lave le précipité avec de l'alcool chaud et le liquide clair acidulé par un peu d'acide sulfurique est jeté à travers le charbon animal purifié si cela paraît nécessaire.

Le résidu obtenu au bain-marie est ensuite déterminé d'après la méthode de MM. Stass, Otto et Erdmann.

Ces données, empruntées au travail de Mayer, sont exactes, et je ne me permettrai que de critiquer le conseil qu'il donne pour constater plus sûrement la fin de la réaction, c'est-à-dire de précipiter l'alcaloïde par un excés d'iodomercurate et de doser par la méthode de M. Mohr l'excès de réactif employé.

Dans mes premiers essais de dosages d'alcaloïdes, éprouvant uue grande difficulté à saisir le moment précis où l'alcaloïde est totalement précipité, je me suis empressé d'essayer le procédé indiqué par M. Mayer, mais je n'ai trouvé là que difficulté et mécompte. Le moment précis de la réaction est très-difficile à saisir, et de plus, dans une série d'essais sur la même liqueur, les résultats présentent des écarts considérables; aussi suis-je revenu au procédé simple et

j'ai dû chercher un moyen sûr et facile de constater la fin de la réaction.

Dragendorff, dans son *Traité de Toxicologie,* dit :

« On laisse écouler le réactif goutte à goutte d'une burette, en s'arrêtant dès qu'une goutte du mélange éclairci précipite une goutte d'une solution d'alcaloïde que l'on a placée sur une plaque de verre recouverte à sa partie inférieure d'un vernis noir (asphalte et caoutchouc dissous dans la benzine). On frotte énergiquement la baguette de verre avant de s'en servir; de cette manière, le précipité n'y adhère pas et l'on n'enlève qu'une goutte de liquide limpide. En s'arrêtant à ce moment, on est sûr qu'on a employé un excès de réactif; l'opération doit, par suite, se conduire avec beaucoup de prudence pour que l'on soit assuré que cette limite n'est pas dépassée.

En suivant ce *modus faciendi,* on s'expose à de nombreux mécomptes, comme j'ai pu m'en convaincre, alors que pour m'exercer à reconnaître le moment précis de la fin de la réaction, j'opérais des dosages d'alcaloïdes dans des solutions exactement titrées à la balance.

Un procédé sûr et facile et qui m'a toujours réussi est celui-ci : je verse goutte à goutte la liqueur de Mayer dans la solution d'alcaloïde en agitant sans cesse et vivement à l'aide d'une baguette de verre jusqu'à ce qu'une goutte déposée à l'aide de l'agitateur à la surface du liquide ne me paraisse plus à la vue produire de précipité. A ce moment, j'agite vivement le liquide avec la baguette de verre pendant 4 ou 5 minutes; je laisse déposer, puis filtrer quelques gouttes du liquide surnageant sur un tout petit filtre. Je recueille les quelques gouttes filtrées dans un petit vase

à précipité et j'essaye s'il se produit encore un précipité lorsque j'y plonge un agitateur portant une gouttelette de liqueur de Mayer. S'il y a précipité, je lave le petit filtre par quelques gouttes d'eau distillée. Je mélange les liquides et j'ajoute avec précaution de la liqueur de Mayer jusqu'à ce que la liqueur filtrée ne me donne plus qu'une très-légère opalescence avec l'agitateur humecté de réactif.

Avec un peu d'habiiude, on arrive vite à reconnaître à l'abondance du précipité quel est le nombre approximatif de gouttes de réactif qu'il est nécessaire d'ajouter pour arriver à la précipitation complète.

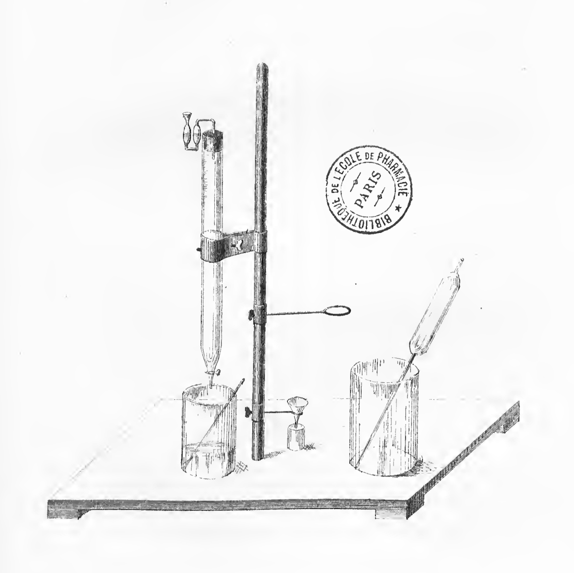
En résumé, pour doser les alcaloïdes par le procédé Mayer, il faut :

1° N'opérer que sur des liqueurs ne renfermant pas plus de 1/200 d'alcaloïde (pour cela étendre d'eau distillée la prise d'essai si un premier dosage nous a fait connaître un titre plus élevé);

2° Avoir soin d'employer pour les dosages un temps sensiblement égal, ni trop court ni trop long, d'un quart d'heure environ pour chaque titrage;

3° Verser la liqueur titrée, goutte à goutte, en agitant sans cesse; aller avec précaution lorsque le précipité qui se forme cesse d'être sensible à la vue; filtrer quelques gouttes de la liqueur éclaircie et voir si elle précipite encore par le réactif de Mayer. Dans le cas où elle précipite, ajouter la liqueur avec précaution, en renouvelant, suivant l'essai;

4° Cesser de verser la liqueur lorsque l'opalescence devient à peu près nulle; lire alors le nombre de centimètres et de dixièmes de centimètres cubes employés;



5° Faire plusieurs opérations successives et en prendre la moyenne. Faire chaque dosage dans un liquide de même concentration. Ne jamais ajouter les 10 centimètres cubes à titrer aux dix premiers dont l'alcaloïde a été précipité. Pour trouver la quantité d'alcaloïde, on multiplie le nombre indiqué par M. Mayer, pour chaque alcaloïde, comme correspondant à 1 centimètre cube de la liqueur titrante par le nombre de centimètres employés pour arriver à la précipitation totale de l'alcaloïde. Ce résultat, multiplié par 10, donne la quantité pour 100 d'alcaloïde contenu dans la liqueur.

DÉTERMINATION DE LA SOLUBILITÉ DE QUELQUES ALCALOÏDES DANS D'HUILE D'OLIVES.

Un procédé de dosage rigoureux étant ainsi établi, et après de nombreux essais entrepris pour acquérir la pratique nécessaire pour arriver à éviter les causes d'erreur très-fréquentes dans des opérations si délicates, j'ai eu l'idée de vérifier la solubilité dans l'huile d'olives de quelques alcaloïdes les plus usuels. J'ai choisi pour objet de mes expériences la Quinine, la Brucine, l'Atropine, la Morphine, la Strychnine et la Codéine.

Sur ce sujet, je n'ai trouvé qu'un tableau donné par Pettenkofer en 1859; ce tableau indique la solubilité de quelques alcaloïdes à la température ordinaire dans l'huile d'olives et dans le chloroforme.

Le voici:

	A LA TEMPÉRATURE ORDINAIRE	
	100 parties d'huile d'olives dissolvent :	100 parties de chloroforme dissolvent :
Morphine.	0,00	0,57
Narcotine.	0,25	31,17
Cinchonine.	1, »	4,31
Quinine.	4,20	57,47
Strichnine.	1, »	20,16
Brucine.	1,78	56,79
Atropine..	2,62	51,49
Vératrine.	1,78	58,49

Ce tableau est suivi des réflexions suivantes :

« La solubilité des alcaloïdes dans les huiles fixes présente un grand intérêt pour la médecine pratique. Très-souvent on emploie des pommades dans lesquelles on fait entrer les extraits de Belladone, de Jusquiame, etc., et peut-être obtiendrait-on des effets plus sûrs et plus précis si l'on se servait des solutions huileuses des alcaloïdes auxquels les pommades doivent leurs propriétés. »

Ces réflexions sont très-justes et il est regrettable que cette idée n'ait point eu plus de fortune. La seule huile d'alcaloïde un peu usitée et dont on trouve une formule est l'huile que l'on prépare avec :

	gr.
Chlorhydrate de morphine.	1
Huile d'olives.	1.000

Et c'est justement celle qui ne devrait point exister, car si elle est claire et limpide, elle ne possède aucune propriété, l'huile d'olives ne dissolvant point la morphine et à plus forte raison son chlorhydrate.

Les chiffres trouvés par moi pour la solubilité des alcaloïdes dans l'huile d'olives à la température ordinaire de

15 degrés sont sensiblement ceux de Pettenkofer, sauf pour la quinine où j'ai trouvé une énorme différence puisque c'est une différence de moitié. Pettenkofer indique le chiffre de $4^{gr},20$ alors qu'à la suite de nombreux et minutieux essais je n'ai trouvé qu'une solubilité de $2^{gr},26$ p. 100.

Voici du reste comment j'ai opéré la détermination de la solubilité. Je décris au long le *modus faciendi* pour cet alcaloïde, car l'opération a été la même pour les autres dont j'ai entrepris de vérifier la solubilité.

RECTIFICATION DU CHIFFRE INDIQUÉ POUR LA SOLUBILITÉ DE LA QUININE.

J'ai pris 5 grammes de quinine pure obtenue par précipitation du sulfate de quinine. Ce chiffre est supérieur à la quantité qui peut se dissoudre dans 100 grammes d'huile d'olives à la température de 15 degrés (Pettenkofer).

J'ai pulvérisé et broyé très-finement l'alcaloïde avec 100 centimètres cubes d'huile d'olives et j'ai placé le tout pendant vingt-quatre heures en vase clos, dans une étuve chauffée à 85 degrés centigrades, ayant soin d'agiter de temps en temps le mélange à l'aide d'un agitateur restant à demeure dans le mélange. Aprés ce temps j'ai laissé refroidir pendant douze heures, puis j'ai filtré.

J'ai prélevé 50 centimètres cubes d'huile filtrée que j'ai mélangée avec 150 centimètres cubes d'eau distillée contenant 3 grammes d'acide tartrique en solution. J'ai laissé le mélange en contact douze heures en agitant vivement entretemps. J'ai laissé déposer quelques heures, j'ai décanté le liquide aqueux que j'ai filtré sur un double filtre; j'ai pré-

levé successivement sur la liqueur filtrée et trés-claire des prises d'essai de 10 centimètres cubes sur lesquelles j'ai opéré le dosage de l'alcaloïde par la méthode de M. Mayer, opérant avec toute la rigueur désirable. J'ai trouvé alors en faisant la moyenne de mes dosages successifs qu'il me fallait sept divisions de ma burette graduée pour précipiter totalement l'alcaloïde de ma prise d'essai. Ce qui me donne pour 10 centimètres cubes $0,0108 \times 7 = 0,0756$ de quinine pure. Or 10 est le quinzième de 150 centimètres cubes, quantité d'eau tartarisée avec laquelle j'ai agité les 50 centimètres cubes d'huile de quinine d'où $0,0756 \times 15 = 1^{gr},134$ de quinine dans 50 centimètres cubes d'huile, d'où $1,134 \times 2 = 2^{gr},268$ p. 100 d'huile d'olives.

Comme expérience de contrôle, j'ai réuni dans le même récipient le filtre, ce qui était sur le filtre et les autres centimètres cubes d'huile de quinine, et j'ai agité le tout avec 200 centimètres cubes d'eau tartarisée. Après une agitation fréquente, j'ai opéré le dosage de la liqueur filtrée comme précédemment, et j'ai trouvé que pour 10 centimètres cubes de prise d'essai, il me fallait 17,5 divisions de la burette, soit $0,0108 \times 17,5 = 0,18906 \times 20 = 3^{gr},78$ de quinine, chiffre sensiblement égal aux $3^{gr},866$ qui doivent exister dans ce résidu.

J'ai opéré exactement de la même manière pour les 5 autres alcaloïdes, et c'est ainsi que je suis arrivé à constituer le tableau suivant :

100 *parties d'huile d'olives dissolvent à la température de* 15° :

	D'après Pettenkofer :	D'après mes expériences :
	gr.	gr.
Quinine.	4,20	2,268
Brucine.	1,78	1,864

Strychnine.	1, »	1,068
Atropine.	2,62	2,344
Morphine.	0,00	des traces.
Codéine.	indéterminé.	2,104

Le coefficient de la codéine n'ayant pas été donné par M. Mayer, j'ai fait plusieurs expériences dont la moyenne a donné comme résultat :

1 cent. cube de la liqueur de Mayer précipite 0gr,0217 de codéine.

Pour déterminer la solubilité des 6 alcaloïdes, j'ai procédé exactement comme pour la quinine, employant pour mes calculs les coefficients donnés par M. Mayer. Je n'ai contrôlé que le nombre donné pour la quinine, et j'ai trouvé un nombre sensiblement égal à 0gr,0108 donné par M. Mayer. Dragendorff avait trouvé des nombres un peu différents, sauf pour la brucine et la strychnine. Pour l'atropine, la différence était assez sensible ; ainsi Dragendorff indique 0,00191, tandis que M. Mayer donne 0,0145. Le chiffre de M. Mayer me paraît plus exact, et c'est celui que j'ai trouvé préférable d'adopter pour les calculs de la solubilité de l'atropine dans l'huile.

La différence énorme de la solubilité de la quinine dans l'huile, d'après Pettenkofer et mes essais, me paraît être due à l'impureté de l'alcaloïde employé par ce chimiste et non à une erreur de calcul ; car le chiffre qu'il indique pour la solubilité de la quinine dans le chloroforme est beaucoup trop élevé, 55 p. 100, car il résulte des expériences de M. Schlimpert que cet alcaloïde est beaucoup moins soluble dans le chloroforme qui n'en dissout que 15,2 p. 100.

CPAPITRE III.

ÉTAT DES ALCALOÏDES DANS DES HUILES.

Lorsqu'on dissout un alcaloïde dans une huile pure et non altérée, l'alcaloïde se dissout simplement sans changer d'état, sans se modifier ni se combiner avec les éléments constituants de l'huile ; mais il n'en est pas de même lorsque l'huile a été altérée soit parce qu'elle a été surchauffée, soit parce qu'elle est devenue rance. Si l'on surchauffe de l'huile en présence d'un alcaloïde bien desséché, la proportion d'alcaloïde dissout ne variera pas; mais le fait ne paraît pas se passer de la sorte lorsqu'on opère avec un alcaloïde très-divisé et en présence de vapeur d'eau surchauffée. Dans cette circonstance, on augmente la proportion d'alcaloïde dissous. Quoi qu'il en soit, les alcaloïdes dissous dans les huiles s'en séparent très-facilement dès qu'on agite l'huile qui les contient avec un meilleur dissolvant non soluble dans l'huile.

De plus, j'ai remarqué que les huiles saturées d'alcaloïdes, filtrées, même après quelques jours de repos, abandonnent encore des cristaux d'alcaloïdes, et que ces cristaux se forment de préférence du côté éclairé. J'ai observé à ce sujet une huile saturée de quinine filtrée et placée dans un flacon entouré de papier au milieu duquel j'avais

établi une fente longitudinale d'un demi-centimètre de largeur; ces cristaux se sont formés exclusivement devant la partie dépourvue de papier et exposée à la lumière. De là une double raison d'exécuter la prescription des pharmacologistes qui conseillent de conserver les huiles narcotiques à l'abri de la lumière, qui paraît aussi agir sur la chlorophylle. Dans les huiles médicinales obtenues à l'aide des plantes narcotiques, telles que les huiles de jusquiame, de belladone, le baume tranquille, les alcaloïdes me paraissent être sous deux états différents: une partie est l'alcaloïde libre en solution dans l'huile; l'autre est un sel d'alcaloïde, miscible, en partie en suspension dans l'huile. Pour obtenir ces huiles à leur maximum d'activité, il est donc nécessaire de les clarifier seulement par décantation et repos préalable. La filtration donne un produit très-limpide, plus agréable à la vue, mais moins actif.

Le baume tranquille et autres huiles narcotiques sont évidemment des médicaments actifs, puisque ces préparations prises à l'intérieur sont susceptibles de produire des intoxications, ce qui est établi par de nombreuses expériences. Si ces huiles obtenues par coction des plantes narcotiques sont toxiques, elles doivent ces propriétés aux alcaloïdes des plantes, comme nous l'avons montré précédemment, en traitant une de ces huiles par de l'eau tartrique et en précipitant par la liqueur de Mayer; mais si l'on veut isoler l'alcaloïde, il suffira de neutraliser exactement la liqueur par du bicarbonate de potasse pur et de la rendre légérement alcaline et de séparer l'alcaloïde au moyen de l'éther qui, par évaporation, le laisse déposer dans un état

de pureté suffisant pour qu'il donne ses réactions caractéristiques.

C'est ainsi que nous avons trouvé que les alcaloïdes du baume tranquille présentaient les réactions un peu altérées de la solanine et de la narcotine.

MOYEN DE FAVORISER LA SOLUTION DES ALCALOÏDES DANS L'HUILE.

Puisque les propriétés des huiles narcotiques sont dues aux alcaloïdes qu'elles trouvent en solution, il y a donc avantage à ce qu'elles renferment le plus possible des alcaloïdes des plantes qui servent à les préparer ; et pour cela nous devions chercher le meilleur moyen pour assurer la solution des alcaloïdes dans l'huile. Nous n'avons pas à établir la nécessité de continuer la coction des plantes dans l'huile jusqu'à la disparition totale de l'eau de végétation ; cette nécessité a été parfaitement prouvée dans une note de M. Labiche, pharmacien, note relative au baume tranquille. La voici :

« Le baume tranquille, préparé comme le Codex l'indique, contient des alcaloïdes ; mais si la décoction des plantes dans l'huile n'est pas poussée jusqu'à épuisement complet de l'humidité, ou si les plantes ont été retirées de l'huile avant l'évaporation complète de l'eau, le baume tranquille ne contient pas d'alcaloïdes. Si pendant la décoction de plantes dans l'huile, on essaye à plusieurs reprises l'huile et la partie aqueuse, on reconnaît que l'huile ne contient pas d'alcaloïdes ; tant que la partie extractive des plantes contient de l'eau, les alcaloïdes se trouvent

dans cette partie aqueuse ; mais quand celle-ci est réduite à l'état d'extrait sec, l'huile contient des alcaloïdes. Ainsi, tant qu'il restait de l'eau dans l'extrait, il suffisait de filtrer et de verser le réactif dans le liquide pour y déceler les alcaloïdes. Si les plantes restent dans l'huile jusqu'à épuisement de toute humidité, elles retiennent beaucoup d'huile, d'où perte notable.....

« Si l'on prépare du baume tranquille par le procédé Hurant-Montillard, c'est encore lorsque toute la portion aqueuse est épuisée que l'huile contient des alcaloïdes. Si l'on fait une infusion de feuilles sèches de belladone, que cette infusion soit chauffée avec de l'huile d'olives jusqu'à épuisement de toute humidité, c'est encore à ce moment que les alcaloïdes sont constatés dans l'huile.

« On remarque que si l'huile a été trop chauffée après l'évaporation de l'humidité, sa couleur est un peu altérée, mais elle contient plus d'alcaloïde. »

M. Labiche fait suivre cette note des conclusions que nous avons rapportées, chap. I, page 26 (1).

Ne connaissant point le travail de M. Labiche, nous avons exécuté des recherches analogues pour arriver à déterminer le point de coction le plus avantageux pour la préparation des huiles narcotiques, et nous sommes arrivé à des conclusions semblables aux siennes.

Nous avions pris pour sujet de nos expériences l'huile de Belladone, que nous préparions avec les feuilles sèches grossièrement pulvérisées et soigneusement humidifiées avant la coction dans l'huile. Dans cette préparation il nous a été

(1) *Journal de Pharmacie*, t. XXV, page 375.

facile de constater les faits énoncés par M. Labiche, et nous avons obtenu une huile notablement chargée d'atropine, à la condition de chasser entièrement l'eau qui nous avait servi à humecter les plantes.

Une seconde question restait à résoudre. Pourquoi les différents pharmacologistes prescrivent-ils d'employer les plantes fraîches? ou s'ils permettent d'employer les plantes sèches, pourquoi doit-on leur rendre leur eau de végétation en les humectant avant de faire la préparation?

L'eau qui imprègne le tissu cellulaire des plantes narcotiques favoriserait donc la solution des alcaloïdes dans l'huile, et cela en vertu de quelle propriété?

En un mot, quel est le rôle de l'eau dans la préparation des huiles narcotiques? Est-il vrai qu'elle favorise la solution des alcaloïdes dans les huiles, et par quel motif?

Agit-elle chimiquement en favorisant la saponification d'une partie du corps gras et produisant ainsi une petite quantité d'acide oléique qui agit comme dissolvant?

Agit-elle mécaniquement, réduite en vapeur en déchirant les cellules des plantes humides, soumises à la cuisson dans l'huile chauffée à une température un peu supérieure à 100 degrés?

Voici la question que nous nous sommes proposé d'élucider par des expériences comparatives et voici ce que nous avons imaginé :

1re *expérience*. — Nous avons pris 3 grammes de quinine pure que nous avons fait dissoudre dans la quantité d'alcool nécessaire pour effectuer la solution, puis nous avons absorbé cette solution à l'aide de deux feuilles de papier à filtrer de Berzélius, prenant le plus grand soin pour qu'il

n'y ait pas une goutte de solution de quinine qui ne fût absorbée par le papier; nous avons desséché à l'étuve à une température de 80 degrés notre papier ainsi imprégné de quinine et préalablement séché à l'air libre.

Notre papier ainsi préparé a été divisé en petits fragments et puis mis dans une capsule de porcelaine avec 200 grammes d'huile d'olives pure et nous avons chauffé le mélange en agitant sans cesse sur un feu doux, évitant de porter l'huile à l'ébullition, mais en dépassant la température de 100 degrés. Nous avons chauffé ainsi 3 heures, puis nous avons laissé refroidir; le lendemain nous avons filtré. L'huile obtenue, nous en avons prélevé 100 centimètres cubes que nous avons traités par 100 centimètres cubes d'eau tartarisée, et opérant le dosage avec la liqueur de Mayer, nous avons trouvé :

10 centimètres cubes de prise d'essai ont nécessité pour la précipitation totale 3,7 divisions de la burette contenant la liqueur titrante; ce qui fait pour 100 d'huile d'olives 0,3996 de quinine et pour l'expérience ici faite :

	gr.	
Quinine.	3	étant en présence, il a été dissous dans l'huile 0gr,7992 de quinine.
Huile d'olives. . .	200	

2e *expérience.* — Nous avons préparé, comme pour la première expérience, un papier renfermant 3 grammes de quinine pure; seulement après l'avoir desséché à l'étuve, avant de le plonger dans l'huile, nous l'avons imbibé d'eau distillée. Lorsque l'imbibition a été complète, nous l'avons divisé grossièrement et mis avec 200 grammes d'huile d'olives dans une capsule de porcelaine. Nous avons chauffé

doucement pendant 3 heures jusqu'à disparition complète de toute trace d'humidité. Le papier s'est réduit complétement en pulpe, alors que dans l'expérience précédente les fragments étaient restés entiers. Après refroidissement, repos suffisant, nous avons filtré l'huile ainsi obtenue. En opérant le dosage comme dans l'expérience précédente, il nous a fallu employer 9,4 divisions de la burette pour la précipitation, soit $0,0108 \times 9,4 = 0^{gr},10152$ de quinine ou $1^{gr},015$ p. 100 d'huile d'olives. Ce qui fait pour l'expérience ci-dessus $2^{gr},03$ de quinine.

	gr.	
Quinine.	3	en présence, au contact de l'eau, il a été dissous $2_{gr},03$ de quinine.
Huile d'olives. . .	200	

En comparant les résultats des deux expériences, on voit que l'intervention de l'eau a considérablement favorisé la dissolution de la quinine puisqu'elle a amené une différence en plus de $1^{gr},23$.

J'ai répété les mêmes expériences en employant cette fois la poudre de belladone au lieu d'alcaloïde et j'ai préparé deux huiles de belladone :

La première en employant la poudre sèche;

La deuxième en employant la poudre bien humectée d'eau distillée.

1[re] *expérience.* — J'ai fait chauffer pendant 3 heures 20 grammes de poudre de feuilles de belladone bien sèche avec 100 grammes d'huile d'olives. En employant mon procédé de dosage habituel, j'ai constaté que cette huile contenait pour 100 grammes $0^{gr},0435$ d'atropine (j'ai opéré le titrage avec la liqueur de Mayer étendue au dixième).

2[e] *expérience.* J'ai fait chauffer 20 grammes de poudre

de belladone, imprégnée d'une quantité suffisante d'eau distillée pour en faire une bouillie épaisse avec 100 grammes d'huile d'olives. J'ai maintenu le mélange sur le feu jusqu'à disparition de l'humidité totale et j'ai dosé l'alcaloïde que renfermait l'huile ainsi obtenue; j'ai trouvé 0gr,058 d'atropine p. 100.

En comparant les résultats, on voit qu'il y a une différence de 0,0145 d'atropine en faveur de l'huile préparée en présence de l'eau.

J'ai dosé la quantité d'atropine contenue dans la belladone que j'ai employée pour ces expériences, et j'ai trouvé qu'elle contenait 0gr,435 d'alcaloïde p. 100.

Voici comment j'ai opéré mon dosage : j'ai traité à trois reprises, par déplacement, 20 grammes de feuilles de belladone par 200 grammes d'eau distillée contenant 2 grammes d'acide sulfurique pur. Les liqueurs réunies et filtrées sont évaporées au bain-marie jusqu'à consistance sirupeuse; le résidu est additionné de quatre fois son volume d'alcool à 90° pour précipiter les principes mucilagineux. Après 24 heures de contact, j'ai filtré, évaporé la totalité de l'alcool et agité le résidu avec du chloroforme pour enlever les principes résineux. La solution aqueuse est ramenée au volume de 100 centimètres cubes et j'ai pris le titre à l'aide de la liqueur de Mayer.

Ainsi, pour 20 grammes de feuilles on a complété 100 centimètres cubes de solution, et 10 centimètres cubes de prise d'essai ont pris 0cc,06 de liqueur titrante, soit $0{,}0145 \times 0{,}06 = 0^{gr}{,}0087$ pour 20 grammes de feuilles de belladone et pour 100 grammes $0{,}087 \times 5 = {,}0435$ d'atropine.

Il résulte donc de ces expériences que l'eau a favorisé

considérablement la dissolution de l'alcaloïde dans l'huile, principalement dans l'expérience avec la quinine. Si la différence est moins sensible avec la belladone, cela tient, à mon avis, à ce que j'avais employé pour mes expériences une poudre fine ; en effet, en préparant une huile dans les mêmes proportions avec des feuilles de belladone grossièrement pulvérisées, j'ai obtenu une huile contenant une quantité si faible d'alcaloïde que je n'ai pu la doser. Malheureusement le temps m'a manqué, et je n'ai pu titrer l'alcaloïde existant dans ces feuilles. Quoi qu'il en soit, il est évident que la présence de l'eau dans les tissus végétaux renfermant l'alcaloïde à dissoudre, favorise beaucoup la solution de l'alcaloïde dans l'huile.

Comment se produit cette action ? Voilà ce que j'ai cherché à déterminer, et voici le récit des expériences que j'ai entreprises à ce sujet.

Deux hypothèses se présentaient naturellement :

1re *hypothèse.* — Dans la préparation des huiles narcotiques sous l'influence combinée de la chaleur et de la vapeur d'eau, une portion du corps gras se dédouble en glycérine et en acide oléique qui agit sur les alcaloïdes comme dissolvant.

2e *hypothèse.* — L'eau agit mécaniquement par la vapeur surchauffée en brisant les cellules des plantes et produit ainsi une division extrême qui doit favoriser beaucoup la solution. L'huile, d'un autre côté, pénètre mieux par suite du vide produit par la disparition de l'eau.

Pour la vérification de la 1re hypothèse, nous avons pensé qu'il convenait d'étudier l'action dissolvante de l'acide oléique sur les alcaloïdes et s'il était possible de chasser les alca-

loïdes de leurs combinaisons avec les acides plus énergiques. Pour cette étude, nous avons consulté les travaux de M. Tripier, publiés en 1845 dans le *Journal de Pharmacie et de Chimie*, travaux qui avaient pour but la recherche des sels d'alcaloïdes solubles dans les corps gras.

« Pour préparer un sel de quinine soluble dans les graisses, dit M. Tripier, les acides gras se présentent naturellement à mon esprit. J'isolai ceux du savon d'huile d'olives et je les employai à dissoudre la quinine d'abord en parties égales. Le savon était ensuite dissous dans son poids d'huile d'olives.

« Les savons de quinine se préparent également bien, soit que l'on combine directement la base aux acides gras, soit que l'on opère par double décomposition. J'ai fait dans ce dernier cas usage de l'hydrochlorate de quinine. Les solutions de sel et de savon doivent être aussi neutres que possible. Si le sel de quinine est acide, le premier effet de la solution de soude est de saturer l'acidité de la liqueur et il se sépare de la quinine qui échappe à la décomposition ; si le savon est trop alcalin, il se précipitera de la quinine pure.

« Quand on opère la combinaison directe de la quinine, soit aux acides gras purs, soit à leur mélange obtenu par la décomposition des savons divers, on ne saurait se dispenser d'agir à la température du bain d'eau bouillante. La proportion de quinine pure et d'acide gras à employer est de trois parties de ce dernier pour deux de quinine.

« Pour la préparation des pommades, il me paraît convenable de se fixer sur l'acide oléique. L'oléate de quinine ou l'oléomargarate sont dissous au bain-marie dans un poids

égal au leur de graisse ou d'huile d'olives. Il en résulte une pommade qui contient 1/50 de quinine pure. »

D'autre part, M. Dorvault, dans son *Officine*, dit :

« La plupart des alcaloïdes sont peu solubles dans les huiles.

« M. Attefield a obtenu directement ces solutions au moyen de l'acide oléique en triturant l'alcaloïde bien sec avec ce dernier et en faisant digérer le mélange à une chaleur modérée. L'oléate formé est miscible en toute proportion aux huiles, il est soluble dans l'alcool, insoluble dans l'eau. »

L'ACIDE OLÉIQUE AUGMENTE-T-IL LE POUVOIR DISSOLVANT DE L'HUILE SUR LES ALCALOÏDES ?

Selon ces indications, nous avons procédé ainsi :

1[re] *expérience.* — Nous avons trituré 4 grammes de quinine pure bien sèche avec 4 grammes d'acide oléique très-pur (l'acide employé était presque incolore et doué d'une odeur agréable). Nous avons fait digérer le mélange à la chaleur du bain-marie en triturant légèrement. La combinaison s'est rapidement effectuée, et la masse a pris en se colorant légèrement l'apparence et la consistance d'un savon mou. C'est cette préparation que nous avons mélangée intimement avec 100 centimètres cubes d'huile d'olives que nous avons ajoutés peu à peu en triturant sans cesse. Le mélange bien effectué, nous avons placé la préparation dans une étuve chauffée à 90° durant 24 heures, ayant soin d'agiter fréquemment la masse. Après 24 heures de refroidissement et de repos, la préparation avait conservé une

apparence semi-liquide et épaisse. Il s'était formé à la partie inférieure du flacon un précipité pulvérulent dû à de la quinine en excès.

Nous avons filtré le mélange et il s'est écoulé très-lentement un liquide très-clair, un peu plus coloré que l'huile primitive. Cette huile n'était point sensiblement amère au goût. Agitée avec l'eau tartarisée, elle a fait voir qu'elle contenait à peine des traces de quinine.

Cette expérience est donc complétement négative puisqu'il n'y avait pas même la quantité d'alcaloïde dissous dans l'huile pure.

2e *expérience.* — Je recommençai donc en procédant cette fois d'une autre façon. J'ajoutai directement l'acide oléique à l'huile et je broyai très-finement les 4 grammes de quinine bien desséchée avec l'huile ainsi acidifiée, puis j'exposai le tout à l'étuve pendant vingt-quatre heures. Après refroidissement, l'huile paraissait très-épaissie, mais beaucoup moins que dans la première expérience, et de plus je n'avais point un dépôt de quinine au fond du flacon. Je filtrai l'huile ainsi obtenue; elle filtra aussi très-lentement et je retrouvai sur le filtre une quantité assez considérable de savon d'alcaloïde ayant la consistance d'un savon mou. L'huile filtrée est claire, mais notablement plus colorée que l'huile d'olives pure. Sa saveur est très-amère.

J'ai prélevé 50 centimètres cubes del'huile filtrée, agitée fréquemment pendant quelques heures avec 50 centimètres cubes d'eau tartarisée. J'ai décanté puis filtré le liquide aqueux sur lequel j'ai fait une prise d'essai de 10 centimètres cubes que j'ai étendu de 10 centimètres cubes

d'eau distillée. Pour la précipitation totale il m'a fallu $27^{dir},8$ de la liqueur titrante, ce qui, en faisant les calculs, correspond à $0,0108 \times 27,8 = 0^{gr},30024 \times 10 = 3^{gr},002$, ce qui, vu la solubilité de la quinine dans l'huile, $2^{gr},268$, fait une différence de $0^{gr},734$ p. 100 centimètres cubes d'huile, soit pour chaque gramme d'acide oléique $0^{gr},1835$.

L'action dissolvante de l'acide oléique sur les alcaloïdes dans l'huile est donc notable, et cependant, vu la petite quantité d'acide oléique qui peut se produire dans la fabrication des huiles narcotiques, nous n'expliquerons pas, par ce moyen seulement, la quantité relativement considérable d'alcaloïdes que les huiles tiennent en solution.

Les sels d'alcaloïdes, le sulfate de quinine, par exemple, sont-ils solubles dans l'huile d'olives? S'ils ne sont pas solubles en mettant en présence un sel d'alcaloïde et l'acide oléique, parviendra-t-on à dissoudre une partie de l'alcaloïde?

1re *expérience.* — J'ai exposé vingt-quatre heures à l'étuve, à la température de 90 degrés, 2 grammes de sulfate de quinine, bien pulvérisé et trituré avec 100 centimètres cubes d'huile d'olives, et j'ai eu soin d'agiter fréquemment le mélange. Après refroidissement et repos de vingt-quatre heures, j'ai filtré le mélange.

J'ai fait le dosage au moyen de la liqueur de Mayer; la solution tartarisée contenant l'alcaloïde présente assez manifestement la fluorescence des solutions aqueuses des sels de quinine; la saveur est faiblement amère. J'ai trouvé que pour saturer 10 centimètres cubes de solution il me fallait $0^{cc},2$ de la burette, ce qui fait $0^{gr},0108 \times 0,2 = 0,00216$ de quinine, soit pour les 100 centimètres cubes d'huile

d'olives 0,0216 de quinine, des traces par conséquent. La contre-épreuve ou titrage de sulfate de quinine non dissous m'a donné un résultat absolument concordant. Sans nous arrêter ici à la question de savoir si le sulfate de quinine est très-légèrement soluble dans les huiles, ou s'il ne l'est point du tout, nous passons de suite à la seconde expérience.

2e *expérience.* — Le mode opératoire est complétement le même que précédemment; la seule différence consiste en l'addition de 2 grammes d'acide oléique au mélange d'huile et de sulfate de quinine.

Il nous a fallu, pour précipiter les 10 centimètres cubes de prise d'essai, 2,3 divisions de la burette, ce qui fait $0^{gr},0108 \times 2,3 = 0,02484$ $0^{gr},02484 \times 10 = 0,248$ de quinine.

Résultat comparé des deux expériences :

		gr.
1re.	Sulfate de quinine dans huile d'olives pure, 0/0.. . .	0,0216
2e.	— — additionnée de 2 grammes acide oléique, 0/0. . .	0,248
	Différence.	0,2264

Ce qui fait pour 1 gramme d'acide oléique 0,1132 de quinine, soit environ $0^{gr},14$ de sulfate de quinine.

N. B. Pour cette expérience nous avons trituré le sulfate de quinine bien desséché avec l'acide oléique pur à la température du bain-marie, ajoutant petit à petit la totalité de l'huile.

Nous avons remarqué dans cette préparation la séparation d'un précipité résineux et cohérent que nous avons reconnu être de la quinine et dont nous pouvons évaluer le poids à $0^{gr},20$ environ.

L'acide oléique exerce donc un pouvoir dissolvant, non-seulement sur les alcaloïdes libres, mais encore sur ceux même qui sont en combinaison avec des acides énergiques. Le sulfate de quinine employé était celui des pharmacies, c'est-à-dire basique; et il est probable que l'action dissolvante de l'acide oléique s'opère en déterminant la formation d'un sel neutre et soluble presque totalement dans l'huile.

J'espère continuer cette étude plus tard, mais le temps ne m'a pas permis de continuer mes expériences. Dès à présent, je signale dans les huiles narcotiques un sel miscible et soluble en grande partie.

Le sulfate de quinine que j'ai employé contenait 72,90 de quinine pure.

Quelle est donc la conclusion théorique et pratique qu'il est possible de tirer de ces expériences ?

Une portion du corps gras est-elle saponifiée par la vapeur d'eau? Cela est certain; mais s'il y a production d'acide oléique et de glycérine, cette production n'a lieu qu'en petite quantité, quantité telle que l'action exercée sur les alcaloïdes que les plantes renferment ne peut être que faible.

Après leur préparation, les huiles narcotiques renferment de l'acide oléique; mais quel est le procédé certain de trouver des traces de cet acide dans les huiles? Les procédés qui ont été donnés jusqu'à ce jour me paraissent bien incertains et bien peu sensibles.

On a proposé de reconnaître cet acide à la propriété qu'il a de rougir le papier de tournesol humide.

On a indiqué aussi d'agiter avec de l'alcool un échantillon de l'huile suspecte et d'essayer avec le tournesol l'extrait al-

coolique qui contient seulement l'acide oléique et des traces d'huile.

« Enfin M. Jacobsen a indiqué la rosaniline pour reconnaître la présence de l'acide oléique dans les huiles. Cet acide dissout instantanément la rosaniline; l'oléate de rosaniline formé est dissous en toute proportion par les huiles et les graisses neutres. Si l'on agite l'huile à essayer avec un peu de rosaniline, l'huile se colore promptement en rouge, même à froid, s'il y a de grandes quantités d'acide gras. S'il y a peu d'acide libre, il faut plus de temps pour que la réaction apparaisse. Dans ce dernier cas, il est convenable de procéder de la manière suivante : Quelques gouttes d'une solution saturée à froid de rosaniline dans l'alcool absolu sont agitées avec l'huile à essayer, et le tout est chauffé au bain-marie dans un goblet de verre jusqu'à volatilisation de l'alcool. S'il n'y a pas d'acide gras libre, la rosaniline se sépare de l'huile non colorée et forme un dépôt au fond du vase (avec des huiles très-épaisses, elle reste en suspension sous forme d'une poudre blanchâtre). Si au contraire l'huile contient un acide gras, elle est maintenant colorée en rouge plus ou moins intense.

Nous avons essayé cette réaction qui peut être utilisée seulement lorsque les corps gras sont falsifiés par des acides gras qui y existent alors en notable quantité; mais dans le cas qui nous occupe, elle est très-infidèle et pas assez sensible. C'est ainsi qu'en essayant cette réaction sur une huile d'olives pure additionnée de 1/100 de son poids d'acide oléique, il nous a été difficile de produire une coloration très-nette, même en suivant exactement les conseils de M. Jacobsen.

RECHERCHE DE LA GLYCÉRINE DANS LES HUILES NARCOTIQUES (CONCLUSIONS PRATIQUES). — DU MEILLEUR MODE DE PRÉPARATION DES HUILES NARCOTIQUES.

C'est alors qu'en présence de cette difficulté de retrouver des traces d'acide oléique, nous avons eu l'idée de rechercher la glycérine. Nous avons vainement recherché cette substance dans le baume tranquille et les huiles narcotiques préparées pour les expériences précédentes; nous n'avons pu en déceler même des traces, quel que fût le soin que nous eussions mis à cette recherche.

Faut-il conclure de là qu'il n'y a point d'acide oléique formé? Non évidemment, car la glycérine, s'il s'en produit, étant très-hygrométrique, se forme en quelque sorte au milieu du tissu cellulaire des plantes et y reste unie avec ce qui peut rester d'humidité. Elle ne s'en sépare que très-difficilement, puisqu'elle ne se dissout pas dans les huiles; elle dissoudra des alcaloïdes et ne les abandonnera à l'huile qu'en disparaissant elle-même; ce qui pourrait expliquer pourquoi les huiles ne peuvent pas dissoudre la totalité des alcaloïdes des plantes et pourquoi, lorsqu'on éléve la température de l'huile jusqu'à altérer la chlorophylle, on dissout une plus grande proportion d'alcaloïdes.

En résumé, s'il y a production de glycérine dans la préparation des huiles narcotiques, la glycérine sera plutôt dans le marc et l'huile n'en contiendra pas trace.

Peut-on admettre l'action mécanique seule de la vapeur d'eau surchauffée pour expliquer l'action dissolvante des alcaloïdes dans l'huile? D'après mes expériences, je crois

pouvoir conclure que l'action de l'eau est mixte, c'est-à-dire qu'elle agit *chimiquement* et *mécaniquement*.

Pour obtenir des huiles narcotiques aussi actives que possible, il convient d'employer les plantes fraîches convenablement divisées, ou si l'on ne peut se procurer de plantes fraîches, avoir soin de bien humecter la poudre des plantes sèches, avant de les mettre dans l'huile. Il est nécessaire que l'eau ait bien eu le temps de pénétrer.

Enfin il faudra pousser la coction jusqu'à ce que toute l'eau soit entièrement évaporée, et pour cela on devra maintenir l'huile à une température supérieure à 100 degrés, mais pas assez élevée cependant pour altérer la chlorophylle ; il faut, autant que possible, concilier l'aspect physique du médicament avec sa bonne préparation et sa plus grande activité.

CHAPITRE IV.

CONCLUSIONS. — DES HUILES NARCOTIQUES TITRÉES OBTENUES PAR LA SOLUTION DIRECTE DES ALCALOÏDES DANS L'HUILE.

En présence des différences d'action que peuvent présenter les huiles narcotiques, suivant qu'elles auraient été bien ou mal préparées au point de vue de la richesse en alcaloïde, n'y aurait-il point avantage à abandonner leur préparation pour employer des solutions titrées d'alcaloïdes dans l'huile d'olives, toujours également riche en principes narcotiques ? Certainement de pareilles préparations présenteraient de grands avantages, et elles offriraient aux prati-

ciens un médicament utile, d'un effet certain et dont il serait facile de graduer l'intensité. Des solutions au centième, par exemple, seraient très-utiles, et l'on pourrait même les colorer avec de la chlorophylle. Cependant, quels que soient tous ces avantages, il y a encore un motif pour conserver le *modus operandi* habituel, car en suivant les préceptes que nos expériences ont démontré utiles et nécessaires, on obtiendra toujours un médicament qui aura dissous une quantité notable d'alcaloïdes, quantité que nous croyons pouvoir évaluer aux 2/3 du poids total des alcaloïdes contenus dans les plantes narcotiques. Le procédé est rapide et économique, et comme tel peut mériter de ne pas être abandonné.

Un bon procédé pour augmenter la teneur en alcaloïde des huiles est d'y introduire, suivant le conseil de M. Tripier, l'alcaloïde à l'état de savon d'alcaloïde. Ce procédé est surtout avantageux pour les pommades.

Dans les cas où l'alcool n'est point contremandé, nous avons imaginé de nous servir de l'intermédiaire de ce dissolvant pour introduire dans les corps gras de grandes quantités d'alcaloïdes ou même de leurs sels.

Pour cela, nous dissolvons l'alcaloïde ou son sel dans l'alcool à 90° Q. S. Pour dissoudre, nous ajoutons cette solution à une certaine quantité d'huile de ricin; le tout forme un liquide qui peut être employé directement ou à l'état de pommade, en lui donnant cette consistance à l'aide d'une adjonction de beurre de cacao, de 15 à 20 grammes p. 100 d'huile.

Nous avons ainsi obtenu de magnifiques préparations très-actives, car elles abandonnent à l'absorption l'alca-

loïde excessivement divisé et par conséquent très-absorbable.

DES AVANTAGES QU'IL Y AURAIT A SUBSTITUER AUX EMPLATRES D'EXTRAITS DES EMPLATRES TITRÉS A BASE DE SAVON D'ALCALOÏDE.

Cette combinaison de l'acide oléique et autres acides gras aux alcaloïdes, et la facilité avec laquelle de semblables préparations sont absorbées par la peau, nous ont inspiré l'idée de substituer aux emplâtres d'extraits ordinaires, préparations très-infidèles, des emplâtres au savon d'alcaloïdes, emplâtres exactement dosés par centimètre carré.

On pourrait établir plusieurs séries d'emplâtres colorés différemment, suivant la teneur en alcaloïdes. Ces emplâtres auraient l'avantage d'être surtout d'une application plus facile, car ils seraient moins lourds et moins épais que les emplâtres actuels, étant constitués par une couche très-mince de masse emplastique étendue sur une toile très-fine à la manière du sparadrap.

Voici comment on pourrait les obtenir :

Précipiter un poids connu de sel d'alcaloïde par une solution concentrée de savon; ajouter un excès de savon jusqu'à dissolution complète du savon d'alcaloïde et évaporer le tout au bain-marie jusqu'en consistance convenable; mélanger alors le savon ainsi obtenu avec assez de cire et de colophane pour former une masse emplastique convenable, et en quantité suffisante pour qu'en l'étendant sur la toile au sparadrapier elle donne un emplâtre contenant par centimètre carré une proportion définie d'alcaloïde.

En procédant ainsi, on obtiendrait des préparations infiniment plus actives, d'un emploi beaucoup plus commode, enfin d'une action mesurée et pouvant être graduée.

Je cite ces idées comme me paraissant susceptibles d'amener à un procédé régulier et scientifique et pouvant rendre de réels services, alors que dans les emplâtres ordinaires tant de choses se trouvent réunies pour en faire des médicaments souvent inactifs et toujours d'un effet incertain.

La pharmacie galénique doit s'inspirer des conquêtes de la science et mettre à profit toutes ses données. Au fur et à mesure que nos connaissances se développent, elle s'affranchira de la routine et des inutiles complications du passé; elle doit marcher dans le progrès, et nous nous associons de grand cœur à ce que disaient les rapporteurs de la commission du Codex, en 1862 : « Nous nous félicitons de voir l'exercice de la pharmacie débarrassé d'une foule de compositions que l'empirisme et l'ignorance du moyen âge ont pu enfanter et dont les recettes ne semblent parvenir jusqu'à nous que pour nous en faire ressortir l'absurdité. »

Vu : bon à imprimer,
Le Directeur,
CHATIN.

Vu et permis d'imprimer.
Le vice-recteur de l'Académie de Paris,
A. MOURIER.

Paris. — Imprimerie Arnous de Rivière, rue Racine, 26.